Aus dem Pharmakologischen Institut der
Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster i. W.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Über den Einfluß der Erdalkalichloride auf die Eiweißverdauung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

vorgelegt von
Elisabeth Schulze
(Zahnärztin)
aus Wewer

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i. W.
1935

Dekan: Prof. Dr. Klinge
Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann
Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Über den Einfluß der Erdalkalichloride auf die Eiweißverdauung.

Die Angaben des Schrifttums über die Einwirkung der Erdalkalien Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Strontiumchlorid und Bariumchlorid auf die Eiweißverdauung sind spärlich und widersprechend. Ringer[1]) fand eine leichte Förderung der Trypsinverdauung durch 0,025 n Lösungen von Calciumchlorid und Bariumchlorid, Weiß[2]) eine Hemmung der Trypsinverdauung durch Magnesiumsulfat (1 und 10 %). Nach Levites[3]) hemmen Calciumchlorid und Strontiumchlorid ($^1/_8$ — 1 n) die Eiweißspaltung von Eiereiweiß und Blutfibrin. Bei allen diesen Untersuchungen handelt es sich um den Einfluß von relativ hohen Konzentrationen der Erdalkalisalze. Stärkere Verdünnungen wurden von den oben genannten Autoren nicht geprüft. Calcium-, Strontium- und Magnesiumsalze finden bekanntlich in der Therapie vielfach Verwendung. Uns interessiert hier vor allem die Frage, in welcher Weise diese Salze bei innerlicher Darreichung die normale Eiweißverdauung durch Pepsin und Pankreasextrakt verändern. Die aufgenommenen Erdalkaliverbindungen werden im Magen und Darm stark verdünnt, sodaß aus der Untersuchung des Einflusses von hohen Konzentrationen der Salze keine Rückschlüsse auf die tatsächliche biologische Wirkung gezogen werden dürfen.

Die Einwirkungen der Erdalkalien auf intermediäre Stoffwechselvorgänge im Gewebe sind verschiedentlich am hiesigen Institut bearbeitet worden, so z. B. von Strickling[4]), der anaerobe Kohlenhydratabbau, von K. Meier[5]) und Clasen[6]) die

---

[1]) Ringer: Z. f. physiol. Chem. 124, 170, 1922.

[2]) Weiß: Z. f. physiol. Chem. 40, 480, 1904.

[3]) Levites: ebenda, 48, 189, 1906.

[4]) Strickling: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

[5]) Meier, K.: ebenda 1933.

[6]) Clasen: ebenda 1933.

Sauerstoffzehrung überlebenden Gewebes und von Fillinger[7]) die Dehydrierungsvorgänge. Diese Arbeiten erbrachten den Nachweis, daß jedes Erdalkalichlorid die Stoffwechselvorgänge in besonderer spezifischer Weise verändert.

---

[7]) Fillinger: ebenda 1932.

Methodik.

Die Bestimmung der Eiweisspaltprodukte wurde auf jodometrischem Wege vorgenommen. Das Bestimmungsverfahren wurde von Kober[1]) angegeben und von Utkin[2]) modifiziert. Aber auch die von Utkin[2]) verbesserte Methode läßt sich nur schwer durchführen und wurde deshalb weiter verbessert und vereinfacht. Die Versuchsansätze haben folgende Zusammensetzung:

a) Bei der Pepsinverdauung.

10 ccm salzsaure Casein- bzw. Eiereiweißlösung, 5 ccm Zusätze (Kontrollversuche: Aqu. dest. Hauptversuche: Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Strontiumchlorid und Bariumchlorid).

10 ccm 1 % Pepsinlösung (Pepsin. absolut. Merck).

b) Bei der Pankreatinverdauung.

5 ccm 6 % Casein- bzw. 5 % Gelatinelösung.

10 ccm Boratpuffer.

5 ccm Zusätze wie bei a).

5 ccm 2 % Pankreatinlösung (Pankreat. absolut. Merck).

Die Fermentlösungen werden zu jedem Versuch frisch hergestellt und vor dem Gebrauch filtriert.

Die Konzentration des Pepsins bzw. des Pankreatins in den Versuchsansätzen beträgt mithin 0,2 %, der Caseinlösung 1,2 % und der Gelatine bzw. Eiereiweißlösung 1 %. Die Konzentration der Salzsäure in den Pepsinversuchen 0,05 n.

Die Versuche blieben 5 Stunden lang bei Zimmertemperatur bzw. bei 37° stehen und wurden dann durch Zusatz von 25 ccm 10 %iger Kupfersulfatlösung und 50 ccm Magnesiumoxydsuspension unterbrochen. Der Inhalt der Flaschen wird öfters gut

---

[1]) Kober: Amer. Chem. 48, 383, 1912, zit. n. Utkin.

[2]) Utkin: Biochem. Z. 267, 69, 1933.

durchgeschüttelt. Das Gesamtvolumen des Flascheninhaltes beträgt in allen Fällen 100 ccm. Durch Umsetzung von Kupfersulfat mit Magnesiumhydroxyd entsteht $Cu(OH)_2$, durch das alles nicht verdaute Eiweiß niedergeschlagen wird. Nach einem halbstündigem Stehen wird die Flüssigkeit durch ein trockenes Faltenfilter filtriert. Das Filtrat ist stets vollkommen klar und in Gegenwart von Aminosäuren oder niederen Peptiden tief blau gefärbt; bei Anwesenheit von höheren Peptiden violett, weil eben die Abbauprodukte verschieden sind. Zur Bestimmung des in Lösung gegangenen Kupfers wurden 50 ccm des Filtrats mit 3,0 ccm Eisessig angesäuert, wodurch die blaue Kupferfärbung verschwindet. Sodann werden 6 ccm Kaliumjodidlösung hinzugefügt. Die Lösung färbt sich durch das freiwerdende Jod braun $Cu^{\cdot\cdot} + 2J = CuJ + \frac{1}{2} J_2$. Ein Atom Kupfer scheidet 1 Atom Jod aus, das gegen n/100 Thiosulfat nach Zusatz von 1 ccm Stärke bis zum Verschwinden der blauen Jodfarbe titriert wird. Der direkte Versuch, der sofort unterbrochen wurde und nicht der Verdauung unterworfen war, zeigte keinerlei Jodverbrauch. Utkin[3]), der mit einem Glyzerinextrakt des käuflichen Pankreatins arbeitete, findet in seinen direkten Versuchen stets einen Jodverbrauch, weil das Glyzerin als mehrwertiger Alkohol mit Kupferhydroxyd eine komplexe Verbindung liefert. Es sei hier bemerkt, daß die Verwendung von Citrat und Tartratpufferlösungen die jodeometrische Bestimmung der Eiweißabbauprodukte unmöglich macht. Diese Verbindungen liefern komplexe Kupfersalze.

Versuchsserie 1.

Die Pepsinversuche wurden mit Eiereiweiß und Pepsin als Substrat angestellt. Gelatine ist für diese Versuche ungeeignet, weil der Abbau nur sehr gering ist. In Tabelle 1 und 2 sind Verdauungsversuche mit Eiereiweiß, in den Versuchen 3 und 4 mit Casein zusammengefaßt.

Die Versuche zeigen, daß der Abbau der Eiweiße bei 37° um 50 % schneller verläuft als bei 18°. Casein und Eiereiweiß werden durch Pepsinsalzsäure annähernd gleich schnell abgebaut, wie aus den Titrationswerten der Kontrollversuche hervorgeht. Beim

[3]) Utkin: l. c.

Betrachten der Tabellen fällt vor allem auf, daß die Caseinverdauung durch die alkalischen Erden erheblich stärker beeinflußt wird als die Eiereiweißverdauung. In allen Fällen mit Ausnahme der höchsten Konzentration der Erdalkalien beim Eiereiweißabbau, beschleunigen die Erdalkalisalze die Pepsinwirkung. Die Steigerungen des Eiweißabbaues sind am stärksten bei der niedrigsten Konzentration von $0{,}2 \cdot 10^{-5}$ m. Am schwächsten wirksam in den Eiereiweißversuchen sind die Bariumsalze. Bei 37° verändern sie den Eiereiweißabbau nicht, hemmen ihn sogar in höheren Konzentrationen etwas. Die Calcium- und Strontiumsalze sind bei 37° gleichfalls unwirksam mit Ausnahme der stärkeren Verdünnungen. Bei Zimmertemperatur finden wir in stärkeren Verdünnungen der Erdalkalien bei 17° einen gesteigerten Abbau von Eiereiweiß von 8—15 %. Die Caseinverdauung ist unter den gleichen Bedingungen ganz gewaltig gesteigert von 48—52 %. Alle Erdalkalien wirken gleich stark aktivierend. Mit ansteigender Konzentration läßt der fördernde Einfluß nach, ist aber selbst bei der höchsten von uns angewandten Konzentration

Pepsin + Eiereiweiß. 17° C.
Pepsin + Eiweiß. 17° C.

Tabelle 1.

Konzentration	n/100 Jod				% vom Kontrollversuch			
	Mg	Ca	Sr	Ba	Mg	Ca	Sr	Ba
Kontrolle	2,35	2,35	2,35	2,35	100	100	100	100
$0{,}2 \cdot 10^{-5}$m	2,70	2,70	2,70	2,55	115	115	115	108
$0{,}2 \cdot 10^{-4}$m	2,60	2,65	2,65	2,50	110	113	113	106
$0{,}2 \cdot 10^{-3}$m	2,45	2,50	2,50	2,50	104	106	106	106
$0{,}2 \cdot 10^{-2}$m	2,40	2,50	2,50	2,40	102	106	106	102
$0{,}2 \cdot 10^{-1}$m	2,35	2,45	2,45	2,35	100	104	104	100

Tabelle 2.

37° C.

Kontrolle	3,60	3,60	3,60	3,60	100	100	100	100
$0{,}2 \cdot 10^{-5}$m	3,95	3,85	3,75	3,65	110	107	104	101
$0{,}2 \cdot 10^{-4}$m	3,90	3,75	3,70	3,60	108	104	103	100
$0{,}2 \cdot 10^{-3}$m	3,85	3,65	3,65	3,50	107	101	101	97
$0{,}2 \cdot 10^{-2}$m	3,80	3,60	3,60	3,50	106	100	100	97
$0{,}2 \cdot 10^{-1}$m	3,70	3,55	3,55	3,45	103	99	99	96

Tabelle 3.

Pepsin + Casein. 17° C.

Konzentration	n/100 Jod				% vom Kontrollvers.			
	Mg	Ca	Sr	Ba	Mg	Ca	Sr	Ba
Kontrolle	2,20	2,20	2,20	2,20	100	100	100	100
$0{,}2 \cdot 10^{-5}$ m	3,25	3.50	3,55	3,55	148	159	182	162
$0\,2 \cdot 10^{-4}$ m	3,20	3.45	3.50	3,40	145	157	159	155
$0{,}2\ 10^{-3}$ m	3 00	3,20	3.25	3,35	136	145	148	152
$0{,}2 \cdot 10^{-2}$ m	2,95	3,15	3,20	3,30	134	143	145	150
$0{,}2 \cdot 10^{-1}$ m	2,95	3,15	3,20	3,20	134	143	145	145

Tabelle 4.

37° C.

Kontrolle	3,40	3.40	3,40	3.40	100	100	100	100
$0{,}2 \cdot 10^{-5}$ m	4.30	4,45	4,45	4,40	127	131	131	129
$0{,}2 \cdot 10^{-4}$ m	4.25	4,35	4,30	4.20	125	128	127	123
$0{,}2 \cdot 10^{-3}$ m	4,20	4,15	4,15	4,10	123	122	122	121
$0\,2 \cdot 10^{-2}$ m	4,20	4,10	4,10	4 05	123	121	121	119
$0{,}2 \cdot 10^{-1}$ m	4,10	4 10	4,05	4 00	121	121	119	117

von $0{,}2 \cdot 10^{-1}$ m immer noch sehr stark (+ 34—45 %). In den Versuchen bei Brutschranktemperatur (Tab. 4) ist der fördernde Einfluß der Erdalkalien gleichfalls stark, aber wesentlich schwächer bei den gleichfalls angesetzten Versuchen bei 17°. Statt einer Steigerung von 48—62 % durch $0{,}2 \cdot 10^{-2}$ m der Erdalkalichloride bei 17°, finden wir bei 37° von 27—31 % für $0{,}2 \cdot 10^{-1}$ m die entsprechenden Zahlen 34—45 % bei 17° und 17—21 % bei 37°. Die Erdalkalisalze haben in den gleichen Konzentrationen die Caseinverdauung durch Pepsin bei 17° um den doppelten Betrag beschleunigt wie bei 37°. Die Versuche sind ein Beispiel dafür, wie die Giftwirkung von der Temperatur abhängig sein kann. Levites[4]) findet in seinen Versuchen eine hemmende Wirkung von Calciumchlorid und Strontiumchlorid auf die Verdauung von Blutfibrin und Hühnereiweiß, während wir eine Steigerung feststellten. Die Unterschiede in den Ergebnissen erklären sich ohne weiteres durch die wesentlich höheren Konzentrationen in den beiden Versuchen von Levites[4]). Die Konzentration beträgt

[4]) Levites: l. c.

bei ihm $^1/_{16}$, $^1/_8$, ¼, ½ und 1 n Calciumchlorid bzw. Strontiumchlorid. Die höchste Konzentration in unseren Versuchen ist dagegen $0{,}2 \cdot 10^{-1}$ m, also annähernd $^1/_{10}$ n. Bei ¼ n Calciumchlorid findet Levites eine Hemmung von 4,5 % und bei der gleichen Molarkonzentration von Strontiumchlorid 8,6 % für das Eiereiweiß bei 37°. In unseren Versuchen macht die Hemmung bei $0{,}2 \cdot 10^{-1}$ m für Calcium- und Strontiumchlorid 1 % aus. Unsere Versuche entsprechen also ganz den Erfahrungen von Levites. Levites prüfte den Einfluß von Salzen auf die Pepsinverdauung in einer Konzentration, wie sie sich normalerweise bei peroraler Darreichung der Salze niemals einstellt, während in unseren Versuchen die tatsächlichen Verdünnungsgrade der Salze und ihre Einwirkung auf die Pepsinsalzsäureverdauung untersucht wurde. Den Abbau von Casein durch die Magensalzsäure zog Levites nicht in den Bereich seiner Untersuchungen. Es ist fraglich, ob der Caseinabbau selbst durch hohe Konzentrationen von Calciumchlorid und Strontiumchlorid (1 n) verzögert wird, findet doch Levites selbst, daß seine höchste Konzentration von Calciumchlorid (1 n) die Blutfibrinverdauung nur um 4 %, die Verdauung des Hühnereiweißes aber um 22 % herabgesetzt hat. Die Schlußfolgerung von Levites, daß sämtliche Salze die peptische Eiweißspaltung hemmen, muß nach unseren Versuchen abgelehnt werden. Die Beweisführung von Levites gilt nur für sehr hohe unphysiologische Salzkonzentrationen, durch die die Kolloidstruktur der Eiweißstoffe verändert wird, so daß das Eiweißmolekül schwerer angreifbar wird.

Versuchsserie 2.

In der zweiten Versuchsreihe wurde die Einwirkung der Erdalkalisalze auf die Pankreasverdauung untersucht. In Tabelle 5 und 6 sind die Caseinversuche, in Tabelle 7 und 8 die Gelatineversuche dargestellt.

Die Pakreatinwirkung verläuft im Gegensatz zur Pepsinwirkung bei 37° nur wenig schneller als bei 17°. Die Pepsinverdauung ist bei 37° um 50 % gegenüber der bei 17° gesteigert, die Pankreatinwirkung hingegen nur um 20 %. Casein wird rund 2½mal schneller verdaut als Gelatine, während das Casein und

das Eiereiweiß durch Pepsin gleichschnell abgebaut werden. Eiereiweiß wird durch Pankreasextrakt nur wenig verändert und ist deshalb für die Versuche nicht brauchbar.

Die Caseinverdauung wird durch sämtliche alkalische Erden in äquimolaren Lösungen um annähernd den gleichen Betrag verschlechtert. Die Hemmung ist bei 17° wesentlich stärker als bei 37°. Eine Konzentration von $0{,}2 \cdot 10^{-1}$ m hemmt bei 17° um 19—23 %, bei 37° um 7—16 %. Ein gleiches Verhalten stellte Wäsche[5]) auch für die Einwirkung von Fluorid, Bromacetat und Oxalat fest. Der hemmende Einfluß der Erdalkalichloride macht sich noch in starken Verdünnungen von $0{,}2 \cdot 10^{-5}$ m bemerkbar.

Der Gelatineabbau durch Pankreatin wird durch Erdalkali in grundsätzlich anderer Weise verändert als der Eiereiweißabbau. Erdalkalichloride steigern ganz allgemein den Gelatineabbau durch Pankreatin. Die Förderung ist bei 17° von der glei-

Tabelle 5.

Pankreatin + Casein. 17° C.

Konzentration	n/100 Jod				% vom Kontrollvers.			
	Mg	Ca	Sr	Ba	Mg	Ca	Sr	Ba
Kontrolle	13,0	13,0	13,0	13,0	100	100	100	100
$0{,}2 \cdot 10^{-5}$m	13,0	12,25	11,75	11,75	100	94	91	91
$0{,}2 \cdot 10^{-4}$m	11 5	10 8	11,6	11,55	89	83	89	89
$0{,}2 \cdot 10^{-3}$m	11,0	10.7	11,5	11,35	85	82	89	87
$0{,}2 \cdot 10^{-2}$m	10.5	10,6	11,45	10,85	81	81	88	83
$0{,}2 \cdot 10^{-1}$m	10,3	10,55	11 3	10.05	79	81	87	77

Tabelle 6.

37° C.

Kontrolle	15,3	15,3	15,3	15,3	100	100	100	100
$0{,}2 \cdot 10^{-5}$m	15,3	14,7	14,4	14,4	100	96	94	94
$0{,}2 \cdot 10^{-4}$m	15,20	14,4	14.3	14.2	99	94	93,5	93
$0{,}2 \cdot 10^{-3}$m	14,6	14,35	14,25	14 0	95,5	93,5	93,0	91,5
$0{,}2 \cdot 10^{-2}$m	14,25	14,25	14,15	13,35	93	93	92,5	88,5
$0{,}2 \cdot 10^{-1}$m	14,05	14,2	14,0	12.80	92	93	91,5	84,0

[5]) Wäsche: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.

Tabelle 7.

Pankreatin + Gelatine. 17° C.

Konzentration	n/100 Jod				% vom Kontrollversuch			
	Mg	Ca	Sr	Ba	Mg	Ca	Sr	Ba
Kontrolle	4,85	4,85	4,85	4,85	100	100	100	100
$0{,}2 \cdot 10^{-5}$m	5,70	5,70	5,70	5,70	118	118	118	118
$0{,}2 \cdot 10^{-4}$m	5,70	5,70	5,70	5,70	118	118	118	118
$0{,}2 \cdot 10^{-3}$m	5,50	5,45	5,75	5,60	113	112	119	116
$0{,}2 \cdot 10^{-2}$m	5,40	5,30	5,60	5,50	111	109	115	113
$0{,}2 \cdot 10^{-1}$m	5,40	5,20	5,50	5,35	111	107	113	112

Tabelle 8.

37° C.

Kontrolle	5,85	5,85	5,85	5,85	100	100	100	100
$0{,}2 \cdot 10^{-5}$m	6,80	6,70	6,80	6,80	116	115	116	116
$0{,}2 \cdot 10^{-4}$m	6,75	6,55	6,65	6,70	115	112	114	114
$0{,}2 \cdot 10^{-3}$m	6,60	6,40	6,60	6,60	113	109	113	113
$0{,}2 \cdot 10^{-2}$m	6,45	6,35	6,50	6,40	110	108	111	109
$0{,}2 \cdot 10^{-1}$m	6,30	6,00	6,40	6,30	108	103	109	108

chen Größenordnung wie bei 37°. Die stärkste Wirkung tritt in stärkeren Verdünnungsgraden der Salze auf; sie macht 16—18 % aus und ist selbst bei höchster Konzentration von $0{,}2 \cdot 10^{-1}$ m in jedem Falle noch gut sichtbar. Wir haben die bemerkenswerte Tatsache zu verzeichnen, daß die gleichen Gifte den Abbau des einen Eiweißstoffes (Gelatine) aktivieren und den Abbau des anderen Eiweißstoffes (Casein) verschlechtern.

Nach Ringer[6]) fördern Calciumchlorid und Bariumchlorid (0,015 n) die tryptische Verdauung des Fibrins, wenn auch nicht sehr stark, was mit unseren Gelatineversuchen übereinstimmt. Nach Weiß[7]) verzögert Magnesiumsulfat in 1%iger Lösung bei 37° die Caseinverdauung um 3 %, in 10%iger Lösung um 10 %. Die Hemmung ist in unseren Magnesiumchloridversuchen gleichfalls vorhanden und steht in keinem Widerspruch zu denen von Weiß.

---

[6]) Ringer: l. c.

[7]) Weiß: l. c.

Kalksalze haben nach Delezenne[8]) eine aktivierende Wirkung auf das Trypsinogen, was mit den Ergebnissen unserer Gelatineversuche übereinstimmt.

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß der Erdalkalichloride auf die Verdauung von Eiereiweiß und Casein durch Pepsinsalzsäure und der Abbau von Casein und Gelatine durch Pankreatin untersucht. Die Eiereiweißverdauung durch Pepsin wird durch die Erdalkalien leicht beschleunigt, sehr stark dagegen die Caseinverdauung. Die Caseinverdauung durch Pankreatin wird durch die Erdalkalien gehemmt, die Gelatineverdauung dagegen gesteigert. Die Hemmungswirkung der Erdalkalien auf die Caseinverdauung durch Pankreatin ist bei Zimmertemperatur viel stärker als bei Körpertemperatur, während die Gelatineverdauung bei 17° und 37° um den gleichen Betrag angeregt wird. Andererseits ist der aktivierende Einfluß der Erdalkalien auf die Caseinverdauung durch Pepsin bei Zimmertemperatur etwa doppelt so groß wie bei 37°.

Die Versuche bringen neue Belege dafür, daß die Wirkung eines Giftes sehr stark vom Substrat abhängig ist. Die an einem Eiweißstoff gewonnenen Erfahrungen dürfen niemals ohne weiteres auf einen anderen Eiweißstoff übertragen werden.

---

[8]) Delezenne: zit. nach Rosemann: Lehrbuch der Physiologie von Landois, 21. Auflage, bearbeitet von Dr. R. Rosemann 1935, Urban und Schwarzenberg, 228, 229.

Lebenslauf.

Geboren bin ich, Elisabeth Schulze, am 30. Sept. 1911 in Paderborn als Tochter des Gutsbesitzers Jos. Schulze und dessen Ehefrau Elisabeth geb. Meschede-Stapel.

Nach fünf Volksschuljahren kam ich 1922 auf die Sexta des Oberlyzeums St. Michael in Paderborn und erhielt daselbst 1931 das Reifezeugnis.

An der Universität Münster studierte ich Zahnmedizin und legte hier 1933 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1933 studierte ich ein Semester in Graz, die übrigen Semester in Münster, wo ich das zahnärztliche Staatsexamen im Dezember 1934 mit „Sehr gut" bestand.

Elisabeth Schulze.